CORONAVÍRUS
COVID-19

Zinco na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso do zinco na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso do zinco na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

2. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2), é um vírus zoonótico recém-emergente primariamente identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. A doença de coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês *coronavirus disease*) nome oficial da doença de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) resulta em doença respiratória grave como pneumonia e insuficiência pulmonar, além de manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

Não há informações consistentes sobre a história natural do vírus nem medidas eficazes para manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que pode persistir em diferentes tipos de superfície durante considerável espaço de tempo (3).

Em uma revisão sistemática com metanálise de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Entre os achados laboratoriais foram relatados: a diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%), como sintomas mais prevalentes (4). O tratamento da COVID-19 consiste atualmente em uma terapia de suporte para alívio de sintomas gripais.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou em 17 de janeiro de 2021 o uso emergencial de 6 milhões de doses da Coronavac, vacina desenvolvida pela farmacêutica chinesa Sinovac em parceria com o Instituto Butantan, e de 2 milhões de doses da vacina da AstraZeneca/Universidade de Oxford. O esquema de vacinação teve início ainda no dia 17, em São Paulo, e em outros estados do país a partir do dia 18 de janeiro deste ano (5).

Tecnologia

Zinco é um oligoelemento essencial utilizado na medicina para a reparação de tecidos e cicatrização de feridas, tolerância a carboidratos, síntese de hormônios testiculares e resposta imunológica. Os sintomas atribuíveis à deficiência severa de zinco incluem falha de crescimento, hipogonadismo primário, doença de pele, paladar e olfato prejudicados e diminuição de resistência a infecções (6).

As fontes dietéticas primárias de zinco incluem produtos de origem animal, como carne e ovos, e certos produtos vegetais, incluindo grão de bico, caju e sementes de abóbora. Entre os produtos vegetais, o cereal fortificado pronto para comer é a fonte mais comum de zinco (7).

A deficiência de zinco é responsável por efeitos deletérios na resposta imune devido a alterações no número e funções das células imunes, elevação de mediadores pró-inflamatórios e aumento de espécies reativas de oxigênio, facilitando a incidência de infecções (8–10). Além disso, a deficiência de zinco foi observada em aproximadamente 16% das infecções respiratórias profundas e correlacionada com episódios mais frequentes e graves (11).

A maioria das diretrizes de prevenção e tratamento COVID-19 ainda não recomendam ou sequer citam zinco (12–14), com exceção de um racional publicado pelo *National Institute of Health* (NIH), que argumentou não haver dados suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de zinco no tratamento de COVID-19. Em 11 de fevereiro de 2021 este racional citou o Painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19 que recomenda a não usar suplementação de zinco acima da permissão dietética recomendada para a prevenção de COVID-19, exceto em ensaio clínico. A quantidade recomendada de zinco na dieta é de 11 mg por dia para homens e 8 mg para mulheres não grávidas (15).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Quadro 1**.

Como se trata da análise de evidências de uma tecnologia em saúde para melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não foram utilizados termos estruturados para especificar comparadores, desfechos e tipo de estudo, para evitar a perda de informações relevantes e tornar a busca mais sensível possível. Para um cenário em que a busca resultasse em diferentes tipos de evidência, seriam consideradas elegíveis aquelas mais bem avaliadas de acordo com a hierarquia das evidências, considerando também a melhor qualidade metodológica dos estudos identificados.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2
Intervenção	Zinco
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*outcomes)*	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase. A busca foi realizada em 23 de março de 2021. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2**.

A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (16), em três etapas. Na primeira foram triados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Enquanto na segunda etapa, foi realizada avaliação do texto na íntegra dos estudos para confirmação da elegibilidade. Em uma terceira etapa, foram selecionadas as melhores evidências, de acordo com a hierarquia de evidências em saúde.

Dentre as referências recuperadas, foram consideradas elegíveis para análise crítica dois ensaios clínicos randomizados (17,18).

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('zinc'/exp OR 'zinc')	452
Medline (via Pubmed)	#1 ((((((((((COVID-19[Supplementary Concept]) OR (2019 novel coronavirus disease[Title/Abstract])) OR (COVID19[Title/Abstract])) OR (COVID-19 pandemic[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2 infection[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus disease[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV infection[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease-19[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV disease[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus infection[Title/Abstract]) #2 ((zinc[MeSH Terms]) OR (zinc[Title/Abstract])) #3 #1 AND #2	212
iSearch COVID-19 portfolio	(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR SARS-CoV-2 OR 2019 novel coronavirus disease OR coronavirus disease 2019 OR 2019-nCoV OR severe acute respiratory syndrome OR SARS virus) AND (vitamin d OR ergocalciferol OR cholecalciferol)	2296
Total de referências selecionadas (estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados)		14
Melhor evidência disponível (ensaios clínicos randomizados)		2

Análise crítica dos estudos incluídos

Patel e colaboradores (2021) (18)**:** trata-se de um estudo duplo-cego de fase II, randomizado e controlado para comparar a administração de alta dose intravenosa de zinco com placebo em pacientes adultos (idade média de 59 anos) hospitalizados com COVID-19. Foram randomizados e administrados o tratamento com zinco a 33 participantes adultos, sendo 15 no grupo de tratamento e 18 no grupo que recebeu o placebo. Foi administrado um tratamento experimental de 0,5 mg/kg/dia (concentração elementar de zinco, 0,24 mg/kg/dia) por um máximo de 7 dias, ou até a alta hospitalar ou óbito.

Não foram observados eventos adversos graves ao longo do estudo, que somou um total de 94 administrações intravenosas de zinco nos pacientes submetidos ao tratamento experimental. No entanto, três participantes do grupo de tratamento relataram irritação no local de infusão. A média

de zinco sérico no Dia 1 no grupo placebo e no grupo tratamento foi de 6,9 ± 1,1 e 7,7 ± 1,6 µmol/l, respectivamente, consistente com um quadro de deficiência de zinco. A administração intravenosa de zinco aumentou os níveis de zinco sérico acima do ponto de corte de deficiência de 10,7 µmol/l (p <0,001) no dia 6, o que não acontece no grupo placebo.

O estudo não atingiu o tamanho amostral ideal e, consequentemente, não foi possível avaliar adequadamente o desfecho primário que investigou se a administração intravenosa de zinco reduziu o nível de oxigenação em pacientes não ventilados ou melhorou a relação saturação de oxigênio (SpO2)/fração inspirada de oxigênio (FiO2) nos quatro pacientes ventilados (dados não disponíveis), dentre outros resultados de eficácia clínica.

No geral, este estudo sugeriu que o zinco intravenoso supera a baixa absorção da suplementação oral de zinco, podendo ser superior na retificação da deficiência de zinco na fase aguda observada em pacientes com COVID-19, no entanto, um estudo comparativo direto (zinco intravenoso *versus* oral) seria necessário para confirmar esta associação.

Thomas e colaboradores (2021) (17)**:** este estudo, denominhado "COVID de A a Z" foi um ensaio clínico randomizado aberto prospectivo realizado em vários hospitais dos estados americanos de Ohio e Flórida, incluindo 214 pacientes adultos (idade média de 45 anos) diagnosticados com COVID-19. Estes pacientes foram randomizados em uma estratégia de alocação 1:1:1:1 para quatro estratégias de tratamento com uma duração de 10 dias de acompanhamento após o diagnóstico positivo para o novo coronavírus SARS-CoV-2. As estratégias de tratamento foram as seguintes: (1) 8000 mg de ácido ascórbico (a ser dividido 2-3 vezes por dia com as refeições), (2) 50 mg de gluconato de zinco na hora de dormir, (3) ambas as terapias 1 e 2, ou (4) cuidados usuais sem quaisquer medicamentos do estudo. O objetivo primário do estudo foi examinar se altas doses de zinco e/ou altas doses de ácido ascórbico reduzem a gravidade ou a duração dos sintomas em comparação com o cuidado usual entre pacientes ambulatoriais com infecção por SARS-CoV-2.

Dos 214 pacientes, 50 (23,4%) foram randomizados para cuidados habituais para COVID-19, 48 (22,4%) foram randomizados para ácido ascórbico, 58 (27,1%) foram randomizados para gluconato de zinco e 58 (27,1%) para ambos estes dois últimos suplementos. Não houve diferença significativa no desfecho primário de dias necessários para atingir uma redução de 50% nos sintomas entre os 4 grupos de estudo. Os pacientes que receberam os cuidados habituais sem suplementação alcançaram uma redução de 50% nos sintomas em uma média de 6,7 (desvio padrão (DP) de 4,4) dias em comparação com uma média de 5,5 (DP de 3,7) dias para pacientes que receberam ácido ascórbico, uma média de 5,9 (DP de 4,9) dias para pacientes que receberam zinco e uma média de 5,5 (DP de 3,4) dias para pacientes recebendo suplementação de ácido ascórbico e zinco (p = 0,45). Também não foi observada diferença significativa em nenhum dos desfechos secundários, incluindo o número de

dias para atingir a ausência de febre, tosse, falta de ar ou fadiga. Tanto o número de hospitalizações quanto de mortes também não variou significativamente entre os 4 grupos de tratamento.

Com base nos desfechos observados neste estudo, a suplementação com zinco e/ou ácido ascórbico não podem ser recomendados para reduzir a morbidade dos sintomas em pacientes com COVID-19, ambas as suplementações não reduziram os sintomas da infecção por SARS-CoV-2.

Um ponto forte a ser considerado é o desenho pragmático do estudo, que foi baseado em um questionário de avaliação de sintomas (tempo para redução na pontuação dos sintomas em 50%). A principal limitação foi não haver grupo de controle com placebo; o estudo foi aberto e os pacientes não foram mascarados quanto à terapia que receberam, além disso, os pacientes foram recrutados em um único sistema de saúde e, portanto, os resultados podem não representativos em outros ambientes de cuidados de saúde.

3. CONCLUSÕES

Corroborando com a opinião de agências de saúde internacionais, a análise dos estudos selecionados por busca sistemática da literatura, aqui apresentada, indica que não há evidências suficientes que fundamentam a associação entre a suplementação de zinco e a gravidade, melhora sintomática ou redução da mortalidade da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19. É esperado que novos estudos clínicos, com maior qualidade e rigor metodológico, possam esclarecer tal hipótese.

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease [Internet]. Vol. 8, Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020. Available from: http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237

2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 2020 Mar 28;30(3):313–24.

3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention

4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13;101623.

5. CNN. Veja quando começa a vacinação contra a Covid-19 em cada estado [Internet]. CNN Brasil. [cited 2021 Mar 24]. Available from: https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/2021/01/18/veja-quando-comeca-a-vacinacao-contra-a-covid-19-em-cada-estado

6. Deshpande J, Joshi M, Giri P. Zinc: The trace element of major importance in human nutrition and health. Int J Med Sci Public Health. 2013;2(1):1.

7. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. Pediatrics. 1998 Oct;102(4 Pt 1):913–23.

8. Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. Am J Physiol. 1997 Jun;272(6 Pt 1):E1002–7.

9. Wessels I, Haase H, Engelhardt G, Rink L, Uciechowski P. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1β and TNFα in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. J Nutr Biochem. 2013 Jan;24(1):289–97.

10. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. Nutrients [Internet]. 2017 Nov 25;9(12). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu9121286

11. World Health Organization. The World Health report 2002. Midwifery. 2003 Mar;19(1):72–3.

12. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1

13. COVID-19 | Topic | NICE. [cited 2021 Mar 28]; Available from: https://www.nice.org.uk/covid-19#rapid-products

14. Home - National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://covid19evidence.net.au/

15. Website [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/

16. Rayyan QCRI [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: https://rayyan.qcri.org

17. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e210369.

18. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, Perera M, Neto AS, McDonald C, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. J Med Virol [Internet]. 2021 Feb 25; Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26895